

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 27 年 4 月 24 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590595

研究課題名(和文) PRO-CTCAE 日本語版の開発と普及に関する研究

研究課題名(英文) Development Program for the Japanese Version of the PRO-CTCAE

研究代表者

山口 拓洋 (Yamaguchi, Takuhiro)

東北大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：50313101

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：PRO-CTCAE 日本語版 東北大学/東京大学/JCOG版について、平成23年度から実施したがん患者へのインタビュー調査の結果をまとめ、言語的妥当性、原版との文化的・意味論的同等性、言語的流暢性を評価した。JCOG1018試験で使用する9項目(下痢、活力低下、手足症候群、吐き気、手足の痺れ等)のfeasibility studyの結果から本尺度は臨床試験において測定可能と確認した。計量心理学特性は米国で既に検討がなされている為、欧米の先行研究結果と大きな差異がない事の確認を目的とするバリデーション研究を計画し、タブレット入力が可能となるようなプラットフォームの開発も同時に進め、登録中である。

研究成果の概要(英文)：We analyzed results of cognitive interviews conducted in a range of treatment settings among diverse groups of cancer patients. Participants were asked to self-complete the Japanese version of the PRO-CTCAE (PRO-CTCAE-J) and then were interviewed using semi-structured scripts and predetermined probes to determine whether any items were difficult to comprehend and/or not relevant to their symptoms. The PRO-CTCAE-J was planned to be administered in JCOG1018 trial. Before it opened, we conducted a feasibility evaluation in 16 patients, to assure that patients were willing and able to report this information in a timely manner. There were no missing data and feasibility of the measurement was confirmed. We planned a validation study to examine the reliability and validity of the PRO-CTCAE-J and it's now under registration. An electronic-based system with iPad was developed to provide interfaces to investigators, clinicians, and patients to collect and report PRO data.

研究分野：医学統計学

キーワード：Patient Reported Outcome NCI PRO-CTCAE 日本語版 バリデーション研究 ePRO 有害事象評価

### 1. 研究開始当初の背景

国内外を問わず、がんの臨床試験における有害事象の報告に用いられる重症度規準としてCTCAEが長年に渡り広く用いられているが、グレーディングは担当医師の判断によることから、特に主観的な側面が含まれる判断については患者の状態を正確に評価できない可能性が指摘されている(Basch E, N Engl J Med 2010 など)。実際に、検査結果や客観的な規準にもとづき重症度のグレーディングを行う項目と比して、主観的な判断が伴う疼痛、神経毒性、疲労感などの項目については医師と患者の評価が相対的にずれるという研究結果が得られている (Basch, Lancet Oncol 2006 など)。

近年、医療者による評価だけではなく患者の主観の評価、すなわち Patient-Reported Outcomes (PRO) の重要性が認識されてきた(FDA's Guidance on Patient Reported Outcomes in Clinical Research 2009 など)。この考え方を有害事象の報告の際に役立て、より正確度と精度の高いグレーディングを可能としようとする試みから PRO-CTCAE は NCI の研究班 (主任研究者: Dr. Basch (Memorial Sloan Kettering Cancer Center; MSKCC) ) によって作成された (<http://outcomes.cancer.gov/tools/pro-ctcae.html>)。彼らは、既存の CTCAE を生かしつつ PRO の要素を導入して、患者の評価にもとづく有害事象のデータを測定できるようなシステムツールを作成した。具体的には、有害事象項目のグレーディングの評価規準を、より患者が理解できるような文書で置き換えて、患者自身が評価を行うものである。また、スマートフォンやタブレット PC などの携帯情報端末を用いての報告 (データ入力) が可能なプラットフォームの構築を進めており (<https://wiki.nci.nih.gov/pages/viewpage.action?pageId=18946443> 参照) その利用可能性が高い (Basch et al., J Am Med Inform Assoc 2007) 点は大きな特徴でもある。

本邦のがん臨床試験においても、CTCAE が有害事象評価規準として標準的に使用されている一方で、PRO を同時に測定している研究は数少なく、新たに別の PRO 尺度を作成するよりも、PRO-CTCAE の日本語版を作成することが患者の主観の評価を測定するために意義があり、かつ、効率的であると考えた。また、より多くの医療者と患者に利用してもらえるようなインフラの整備も重要であると思われた。

以上の背景から、申請者らは 2009 年より米国 NCI 研究班の Dr. Basch らと交流を深め、PRO-CTCAE 日本語版の開発に着手した。NCI が作成した原版を、順翻訳、逆翻訳、翻訳の統一の手続きで日本語に翻訳し、CTCAE 日本語版を翻訳している日本臨床腫瘍研究グループ (以下、JCOG) と共同で、

2011 年 8 月に PRO-CTCAE 日本語訳 東北大学/東京大学/JCOG 版を作成した。

### 2. 研究の目的

・東北大学/東京大学/JCOG 版の信頼性や妥当性などについて検討し、尺度としての計量心理学的な性能を評価するとともに、必要に応じて修正を加える。

様々ながん種の患者を対象に尺度の信頼性、妥当性、感度、実施可能性などについて検討する。

・携帯情報端末での利用可能性について検討し、PRO-CTCAE 日本語版の実装を行う。

患者自身が臨床研究期間中などに PRO-CTCAE にもとづく有害事象を随時入力・評価可能なソフトウェアの作成と端末への実装を行うとともに、端末の操作性や入力の容易さなどに関する調査を行う。

・PRO-CTCAE 日本語版を実際のがん臨床研究にて使用し、医師と患者との評価の差異について検討する。

複数の異なるがん種を対象とした臨床研究において具体的に PRO-CTCAE 日本語版を使用し、医師と患者との有害事象評価の差異について検討する。欧米と比して日本人に特有な状況があるかどうか確認する。

### 3. 研究の方法

・PRO-CTCAE 日本語訳 東北大学/東京大学/JCOG 版について、平成 23 年度から実施したがん患者へのインタビュー調査 (乳がん患者 10 人、肺がん患者 7 人など 31 人を対象) の結果をまとめ、同版の言語的妥当性、原版との文化的・意味論的な同等性、言語的な流暢性などについて評価を行う。

・JCOG1018 試験で試行的に使用されることになっている 9 項目 (下痢、活力低下、手足症候群、吐き気、手足の痺れ等) についての feasibility study を計画し、結果をまとめる。

・日本語版のバリデーション研究の計画と解析を実施する。欧米での先行研究結果と大きな差異がない事の確認を主要な目的とする。また、携帯型端末での PRO データの取得を目的としたプラットフォームを開発する。

### 4. 研究成果

PRO-CTCAE 日本語訳 東北大学/東京大学/JCOG 版について、平成 23 年度から実施したがん患者へのインタビュー調査 (乳がん患者 10 人、肺がん患者 7 人など 31 人を対象) の結果をまとめ、同版の言語的妥当性、原版との文化的・意味論的な同等性、言語的な流暢性などについて評価を行った。これらの結果の一部は、2 つの国内学会にて発表した。JCOG1018 試験で使用する 9 項目 (下痢、活力低下、手足症候群、吐き気、手足の痺れ等) についての feasibility study (登録期間 2012 年 7 月 ~ 2013 年 2 月) の結果をまとめた。大腸癌と診断され、FOLFOX 療法又は XELOX 療法を新規又は治療継続中、PS0-2、

日本語の質問票を理解・記入できる患者を対象とし、性別：男/女=12/8、年齢中央値：65歳(45-79歳)、使用レジメンは全てFOLFOX療法であった。測定時点毎での回答率は100%であり日本語版PRO-CTCAEは測定可能である事が確認された。患者と担当医の評価の差異は、患者による評価/スコアが担当医と比較して高い傾向にあり、既存の報告と同様の傾向であった。調査票に関して「わかりにくい点」「選びにくい点」があると回答した割合は20%・25%であり、その内容は重症度を選択する表現の違いに対する回答が多かった。以上は日本臨床試験研究会雑誌(vol.41 supplement)に報告した。

PRO-CTCAEの計量心理学特性については米国にて既に検討がなされている為、日本語版のバリデーション研究では欧米での先行研究結果と大きな差異がない事の確認を主要な目的とした。PRO-CTCAEの反応性を検討するコホート(100人)と再現性を検討するコホート(80人)を設定し、評価時点も2時点に絞り、参加者の負担を少なくした。対象は適格規準として、20歳以上(上限なし)、がん薬物療法が施行されている患者、ECOG PSが0-4、日本語を理解でき自分自身または補助により質問票に答えることができる、文書による同意が得られている、除外規準として、内分泌療法のみが施行されている、認知障害を有する、重篤な精神疾患を有する、患者とした。患者は調査施設における通常の治療および処置を受け、本研究のために特別な介入は一切行わないこととした。両コホートいずれも、Day 1にてこれらの評価項目を測定、反応性コホートはDay 8、再現性コホートはDay 2に再度評価を行う。評価項目については、PRO-CTCAEに加えて、ECOG PS、KPS、EORTC QLQ-C30等を測定する。PRO-CTCAEは80症状、126項目で構成されているが、本研究ではNCIが実施したバリデーション研究におけるCore Item(20症状39項目)を使用する。また、そのうち14項目をコホート2(再現性コホート)のDay 2で調査するRecall itemとする。調査票については、紙だけでなく、タブレット(iPad)を用いて入力が可能となるようなプラットフォームの開発も同時に進めた。5月末に研究計画書を確定し、UMIN CTR登録も行った(UMIN000015169)。登録期間を1年、全研究期間2年半を予定している。平成26年度末時点で7例が登録されている。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計7件)

著者名:Daigo Yamamoto, Satoru Iwase, Yu Tsubota, Keisuke Ariyoshi, Takashi Kawaguchi, Tempei Miyaji, Noriko Sueoka, Chizuko Yamamoto, Seiichi Teramoto,

Hiroki Odagiri, Kaoru Kitamura, Yoshinori Nagumo, Takuhiro Yamaguchi  
論文標題: Randomized study of orally administered fluorinated pyrimidines (capecitabine versus S-1) in women with metastatic or recurrent breast cancer: Japan Breast Cancer Research Network 05 Trial.

雑誌名: Cancer Chemotherapy and Pharmacology

査読の有無: 有

巻: (accepted for publication)

発行年: 2015

最初と最後の頁: 掲載確定

掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子): 10.1007/s00280-015-2738-3

著者名: Hiroto Ishiki, Satoru Iwase, Yasuyuki Gyoda, Yoshiaki Kanai, Keisuke Ariyoshi, Tempei Miyaji, Yukiko Tahara, Takashi Kawaguchi, Mieko Chinzei, Takuhiro Yamaguchi

論文標題: Oral nutritional support can shorten the duration of parenteral hydration in end-of-life cancer patients: a randomized controlled trial.

雑誌名: Nutr Cancer

査読の有無: 有

巻: Volume 67, Issue 1

発行年: 2015

最初と最後の頁: 105-111

掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子): 10.1080/01635581.2015.976312

著者名: Takashi Kawaguchi, Kanako Azuma, Takuhiro Yamaguchi, Satoru Iwase, Tadaharu Matsunaga, Kimito Yamada, Hironobu Miyamatsu, Hironori Takeuchi, Norio Kohno, Takao Akashi, Sakae Unezaki

論文標題: Preferences for pharmacist counselling in patients with breast cancer: a discrete choice experiment

雑誌名: Biol Pharm Bull

査読の有無: 有

巻: Volume 37, Issue 11

発行年: 2014

最初と最後の頁: 1795-1802

掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子): <http://dx.doi.org/10.1248/bpb.b14-00452>

著者名: Takashi Kawaguchi, Kanako Azuma, Takuhiro Yamaguchi, Hiroshi Soeda, Yusuke Sekine, Masayoshi Koinuma, Hironori Takeuchi, Takao Akashi, Sakae Unezaki

論文標題: Development and validation of the Japanese version of the Decisional Conflict Scale to investigate the value of

pharmacists' information: a before and after study

雑誌名: BMC Med Inform Decis Mak

査読の有無: 有

巻: Volume 13

発行年: 2013

最初と最後の頁: 50 (online journal)

掲載論文の DOI(デジタルオブジェクト識別子): 10.1186/1472-6947-13-50

著者名: Sho Hangai, Satoru Iwase, Takashi Kawaguchi, Yasunori Kogure, Tempei Miyaji, Tadaharu Matsunaga, Yoshinori Nagumo, Takuhiro Yamaguchi

論文標題: Effect of active hexose-correlated compound in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer: a retrospective study

雑誌名: J Altern Complement Med

査読の有無: 有

巻: Volume 19 issue 11

発行年: 2013

最初と最後の頁: 50 (online journal)

掲載論文の DOI(デジタルオブジェクト識別子): 10.1089/acm.2012.0914

著者名: Takashi Kawaguchi, Yusuke Sekine, Kanako Azuma, Takuhiro Yamaguchi, Hiroshi Soeda, Hironori Takeuchi, Kagehiro Amano, Katsuyuki Fukutake, Takao Akashi, Sakae Unezaki

論文標題: Quantitative assessment of the effect of pharmacist counseling on decisional conflict - Analysis in the patients infected with human immunodeficiency virus -

雑誌名: Japanese Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences

査読の有無: 有

巻: Volume 39 No. 12

発行年: 2013

最初と最後の頁: 50 (online journal)

掲載論文の DOI(デジタルオブジェクト識別子): <http://dx.doi.org/10.5649/jjphcs.39.689>

著者名: Takuhiro Yamaguchi, Satoru Iwase, Yasushi Goto, Masahiro Tsuboi, Daigo Yamamoto, Hiroki Odagiri, Yu Tsubota, Yukiko Iioka, Takashi Kawaguchi, Natsumi Anzai, Tempei Miyaji, Tetsuya Hamaguchi, Yuto Takatsu, Yasuhiro Shimada, Sandra Mitchell, Ethan Basch

論文標題: Development Program for the Japanese Version of the PRO-CTCAE

雑誌名: JAPANESE PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS.

査読の有無: 無

巻: Volume 41 Supplement

発行年: 2013

最初と最後の頁: S79-82

掲載論文の DOI(デジタルオブジェクト識別子): 無

〔学会発表〕(計 17 件)

発表者名: 小田桐弘毅

発表標題: 抗癌剤と分子標的薬によってコントロールされている肝転移症例

学会等名: 第 12 回日本乳癌学会東北地方会

発表年月日: 2015 年 3 月 7 日-2015 年 3 月 7 日

発表場所: 仙台国際センター(宮城県仙台市)

発表者名: 岩瀬哲, 川口崇, 金井良晃, 所昭宏, 山田公人, 松田能宣, 大熊加恵, 稲田修士, 柏谷優子, 畝崎榮, 山口拓洋

発表標題: がん患者の倦怠感と疼痛、QOL に関する観察研究

学会等名: 第 19 回日本緩和医療学会学術大会

発表年月日: 2014 年 6 月 20 日-2014 年 6 月 20 日

発表場所: 神戸国際展示場、神戸ポートピアホテル(兵庫県神戸市)

発表者名: D. Yamamoto, S. Iwase, T. Yamaguchi, Y. Tsubota, T. Kawaguchi, H. Odagiri, K. Ariyoshi, K. Kitamura

発表標題: Patient preference trial comparing capecitabine and S-1 in metastatic breast cancer patients.

学会等名: 2014 ASCO Annual meeting

発表年月日: 2014 年 5 月 30 日-2014 年 6 月 3 日

発表場所: McCormick Place(Chicago, U.S.A.)

発表者名: 関根祐介、東加奈子、添田 博、川口崇、中原紀子、山口拓洋、竹内裕紀、畝崎 榮、天野景裕、福武勝幸、明石貴雄

発表標題: ART 開始患者の葛藤に対する服薬説明の有用性 ~ 「意思決定の葛藤尺度 (Decisional Conflict Scale) 日本語版」を用いた解析 ~

学会等名: 第 27 回日本エイズ学会学術集会・総会

発表年月日: 2013 年 11 月 20 日-2013 年 11 月 20 日

発表場所: 市民会館崇城大学ホール(熊本県熊本市)

発表者名: 高津優人, 橋本浩伸, 矢内貴子, 久保晶子, 岩佐悟, 本間義崇, 高島淳生, 加藤健, 濱口哲弥, 山田康秀, 林憲一, 安西奈津美, 川口崇, 山口拓洋, 島田安博

発表標題: 患者自己評価式有害事象評価 (PRO-CTCAE) 日本語版の予備的調査

学会等名: 第 51 回日本癌治療学会学術集会

発表年月日: 2013 年 10 月 24 日-2013 年 10 月 26 日)

発表場所: 国立京都国際会館・グランドブ

リンスホテル京都（京都府京都市）

発表者名：H. Ishiki, S. Iwase, Y. Gyoda, Y. Kanai, K. Ariyoshi, T. Miyaji, Y. Tahara, T. Kawaguchi, T. Yamaguchi

発表標題：Oral nutritional support can shorten the duration of parenteral hydration in end-of-life cancer patients: A randomized exploratory trial

学会等名：The European Cancer Congress 2013

発表年月日：2013年9月27日-10月2日

発表場所：Amsterdam RAI(Amsterdam, Netherlands)

発表者名：鮎原秀明，東加奈子，中原紀子，川口崇，佐野陽子，遠藤かおり，江田理子，齊藤裕美子，早部紘子，竹内裕紀，畝崎榮，明石貴雄

発表標題：薬剤師による服薬説明実施項目と患者の理解度の関係性 -服薬説明の個別化に向けて-

学会等名：第23回日本医療薬学会年会

発表年月日：2013年9月21日-2013年9月22日

発表場所：仙台国際センター（宮城県仙台市）

発表者名：秋山晋一，竹内裕紀，田中祥子，平野俊彦，虎石竜典，岩本整，中村有紀，今野理，木原優，千葉斉一，横山卓剛，高野公德，川口崇，奥山清，河地茂行，島津元秀，畝崎榮

発表標題：エベロリムスの末梢血単核球細胞(PBMC)抑制効果におけるカルシニューリン阻害薬の薬力学的相互作用の検討

学会等名：第23回日本医療薬学会年会

発表年月日：2013年9月21日-2013年9月22日

発表場所：仙台国際センター（宮城県仙台市）

発表者名：小田桐弘毅

発表標題：乳房温存手術における広背筋脂肪弁を用いた再建

学会等名：第1回日本乳房オンコプラステックサージャリー学会総会

発表年月日：2013年9月19日-2013年9月19日

発表場所：グランド・ハイアット・福岡（福岡県福岡市）

発表者名：小田桐弘毅

発表標題：Bevacizumab+Paclitaxelにより皮膚転移がコントロールされている炎症性乳癌の1例

学会等名：第10回日本乳癌学会東北地方会

発表年月日：2013年3月2日-2013年3月2日

発表場所：仙台国際センター（宮城県仙台市）

発表者名：山口拓洋

発表標題：PRO-CTCAE 日本語版開発

学会等名：第4回日本臨床試験研究会学術集会

発表年月日：2013年2月7日-2013年2月7日

発表場所：北海道大学クラーク会館（北海道札幌市）

発表者名：佐野陽子，添田博，濱田泰子，東加奈子，川口崇，山口拓洋，恩田健二，エリックスカイヤー，竹内裕紀，畝崎榮，明石貴雄

発表標題：『意思決定の葛藤尺度(DCS)』日本語版作成とその信頼性および妥当性の検討

学会等名：第22回日本医療薬学会年会

発表年月日：2012年10月27日-2012年10月28日

発表場所：朱鷺メッセ（新潟県新潟市）

発表者名：遠藤かおり，東加奈子，茂木小百合，関根祐介，鮎原秀明，川口崇，濃沼政美，竹内裕紀，畝崎榮，明石貴雄

発表標題：服薬説明に対するがん患者の理解度とその寄与因子

学会等名：第22回日本医療薬学会年会

発表年月日：2012年10月27日-2012年10月28日

発表場所：朱鷺メッセ（新潟県新潟市）

発表者名：東加奈子，川口崇，鮎原秀明，江田理子，大西正美，山口拓洋，濃沼政美，竹内裕紀，畝崎榮，明石貴雄

発表標題：抗がん剤治療を受けるがん患者が抱える葛藤に薬剤師の服薬説明が与える影響

学会等名：第22回日本医療薬学会年会

発表年月日：2012年10月27日-2012年10月28日

発表場所：朱鷺メッセ（新潟県新潟市）

発表者名：川口崇，岩瀬哲，濃沼政美，竹内裕紀，梅田恵，松永忠東，南雲吉則，畝崎榮

発表標題：乳がん薬物療法導入前の患者心理の構造方程式モデリングによる解析

学会等名：第22回日本医療薬学会年会

発表年月日：2012年10月27日-2012年10月28日

発表場所：朱鷺メッセ（新潟県新潟市）

発表者名：山口拓洋

発表標題：PRO-CTCAE 日本語版の開発計画と進捗状況

学会等名：第10回日本臨床腫瘍学会学術集会

発表年月日：2012年7月26日-2012年7月26日

発表場所：大阪国際会議場（大阪府大阪市）

発表者名：T. Miyaji, S. Hangai, S. Iwase, T.

Kawaguchi, Y. Kogure, T. Yamaguchi  
発表標題：Exploratory Clinical Research on  
Active Hexose Correlated Compound in  
the Adjuvant Chemotherapy of Breast  
Cancer  
学会等名：International Congress on  
Nutrition and integrative Medicine 2012  
発表年月日：2012年7月21日-2012年7月  
21日  
発表場所：ホテルロイトン札幌（北海道札幌  
市）

〔図書〕(計 2 件)

著書名：川口崇・岸田直樹（編著）入江聡  
五郎，北原加奈之，添田博，高橋良  
出版社：じほう  
書名：ここから始める！薬剤師のための臨床  
推論  
発行年：2013  
総ページ数：300

著書名：日本リンパ浮腫研究会（小田桐弘毅  
共著）  
出版社：金原出版株式会社  
書名：リンパ浮腫診療ガイドライン  
発行年：2014年2月1日  
総ページ数：72

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

山口 拓洋 (YAMAGUCHI, Takuhiro)  
東北大学・医学系研究科・教授  
研究者番号：51313101

### (2)研究分担者

岩瀬 哲 (IWASE, Satoru)  
東京大学・医科学研究所・特任講師  
研究者番号：60372372

後藤 悌 (GOTO, Yasushi)  
国立がん研究センター中央病院・呼吸器内  
科・医員  
研究者番号：20596374

山本 大悟 (YAMAMOTO, Daigo)  
関西医科大学・医学部附属病院・講師  
研究者番号：10340738

小田桐 弘毅 (ODAGIRI, Hiroki)  
弘前大学・医学研究科・客員研究員  
研究者番号：60250601

坪井 正博 (TSUBOI, Masahiro)  
国立がん研究センター東病院・呼吸器外  
科・科長  
研究者番号：90297309

川口 崇 (KAWAGUCHI, Takashi)

東京薬科大学・薬学部・助手  
研究者番号：60548486